

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 517 395**

51 Int. Cl.:

A61K 31/137 (2006.01)

A61K 31/341 (2006.01)

A61K 45/06 (2006.01)

A61P 29/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.02.2011 E 11706784 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.08.2014 EP 2538937**

54 Título: **Combinación de un analgésico de acción central y un agente antiinflamatorio inhibidor selectivo de la ciclooxigenasa-2 para el tratamiento de la inflamación y el dolor en el sector veterinario**

30 Prioridad:

26.02.2010 IT MI20100318

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

03.11.2014

73 Titular/es:

**FORMEVET S.R.L. (100.0%)
Via Savona, 97
20144 Milano, IT**

72 Inventor/es:

**FORMENTI, ANDREA y
FORMENTI, FILIPPO**

74 Agente/Representante:

LAZCANO GAINZA, Jesús

ES 2 517 395 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Combinación de un analgésico de acción central y un agente antiinflamatorio inhibidor selectivo de la ciclooxigenasa-2 para el tratamiento de la inflamación y el dolor en el sector veterinario.

5

Campo de la invención

La presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas veterinarias para el tratamiento del dolor y la inflamación, que contiene una combinación de:

10

- a) Tramadol, y
- b) Firocoxib.

Introducción

15

Gracias a los avances de la medicina veterinaria, la dieta correcta, la mejora de las condiciones higiénicas y la mayor atención dedicada a ellos, la esperanza de vida de los animales, especialmente las mascotas, ha aumentado considerablemente, con el resultado de que se han multiplicado las ocasiones en las que los animales perciben el dolor.

20

Por ejemplo, la esperanza de vida actual de un gato o un perro bien cuidado es al menos 15 años. Inevitablemente, cualquier animal se vuelve cada vez más susceptible a problemas de salud a medida que envejece. Los problemas asociados con el envejecimiento se acompañan a menudo por una manifestación más o menos intensa de dolor que, si se subestima o se descuida, tiene efectos adversos en la calidad de vida del animal y su dueño. La creciente atención prestada por los propietarios a sus animales reduce en la medida de lo posible la aparición y síntomas relacionados con una variedad de trastornos, si se asocian a los procesos normales de envejecimiento o como resultado de las influencias ambientales que afectan a los animales en su vida cotidiana.

25

Los animales pueden sufrir de trastornos que afectan a todos los órganos y sistemas, es decir, tejidos blandos (sistema muscular, sistema digestivo, sistema reproductor, sistema respiratorio, sistema urinario, sistema tegumentario, sistema nervioso, sistema auditivo y visual) y tejidos duros (esqueleto). Los trastornos pueden caracterizarse más o menos por procesos inflamatorios, pero siempre involucran dolor más o menos intenso.

30

Uno de los trastornos más comunes que pueden surgir tanto en animales jóvenes y de edad avanzada es la enfermedad de las articulaciones, lo que puede afectar a cualquier articulación. Las enfermedades de las articulaciones que afectan a los animales pueden ser degenerativas (osteoartritis) o inflamatorias (artritis), las que se caracterizan por un empeoramiento progresivo de los síntomas de dolor y un estado inflamatorio crónico o ataques agudos.

35

Aunque la presencia de la osteoartritis/artritis en animales de edad avanzada, debido a la senilidad es normal, los criterios de selección cada vez más exagerados diseñados para acentuar ciertas características de una raza han conducido a la aparición de la enfermedad degenerativa de las articulaciones, incluso en los animales jóvenes. Este es el caso con la displasia de cadera canina. La displasia de cadera es un trastorno hereditario que causa la posición anormal de la articulación de la cadera, y aparece pronto el empeoramiento de los síntomas de osteoartritis progresiva. En los perros jóvenes, la aparición de la enfermedad se manifiesta generalmente por el dolor de las extremidades traseras y una consiguiente reducción de la actividad física (*functio laesa*). Estos cachorros tienen dificultad para levantarse, subir escaleras y correr, y con frecuencia tienen una marcha desigual, etc.

40

45

Los perros, como los humanos, también pueden sufrir de trastornos de la columna vertebral. Por ejemplo, las características morfológicas del perro basset hound, que fueron desarrollados por selección para que el perro puede cazar en madrigueras, han hecho su columna vertebral vulnerable, con considerables síntomas de dolor.

50

El dolor, aguda o crónico, representa una de las principales causas de deterioro de la calidad de la vida de los animales, así como los seres humanos.

55

Reconocer su gravedad e impacto en la vida del animal significa ser capaz de sugerir los tratamientos más adecuados y, mediante el alivio de su sufrimiento, garantizar su bienestar general. El dolor debe ser tratado en los animales, en primer lugar, para eliminarlo como un síntoma, y en segundo lugar, ya que afecta negativamente a todo el cuerpo (reduciendo la ingesta de alimentos y líquidos, causa agresión o depresión, reduce la movilidad, promueve la anquilosis, atrofia muscular y la reducción de la actividad gastrointestinal, retrasa y pone en peligro el proceso de curación del cuerpo, etc.). El dolor puede manifestarse como un único síntoma o como una consecuencia de un estado inflamatorio agudo o crónico. La acción en ambos síntomas, con un control adecuado, puede llevar por ello a un éxito terapéutico más duradero.

60

El diagnóstico, pronóstico y tratamiento comienzan siempre con una estrecha observación de la conducta del animal

65

por el propietario, seguido de la participación de los veterinarios. Este último proporciona instrucciones precisas sobre el manejo correcto del animal enfermo, y puede prescribir el tratamiento más adecuado utilizando ingredientes/medicamentos veterinarios activos o, si no hay ninguno disponible, el uso de medicamentos humanos.

- 5 Los medicamentos normalmente usados para estos tratamientos pertenecen a la categoría de antiinflamatorios y/o analgésicos, que no siempre tienen una relación riesgo/beneficio favorable en la actualidad.

Técnica anterior

- 10 Los fármacos antiinflamatorios no esteroides (NSAID) son uno de los tipos de medicamentos más comúnmente utilizados en la práctica actual ambulatoria para tratar la inflamación y el dolor.

Desde el punto de vista farmacocinético, los NSAID suelen ser bien absorbido por vía oral; su biodisponibilidad varía de especie a especie, y la comida puede reducir la absorción oral de algunos NSAID. También hay diferencias considerables en la velocidad de eliminación entre diferentes especies animales.

15 Una de las principales limitaciones de su uso es la aparición de efectos secundarios, que afecta principalmente el tracto gastrointestinal, los riñones, el sistema hemostático, etc.

20 Su mecanismo de acción implica la reducción de la producción de mediadores importantes del proceso inflamatorio, especialmente las prostaglandinas, mediante la inhibición de la actividad de la enzima ciclooxigenasa (COX) que cataliza su síntesis.

25 En los años 1990 se identificaron al menos dos tipos de COX, denominadas COX-1 y COX-2, a las que se atribuye diferentes funciones.

La COX-1 está fisiológicamente presente en el cuerpo, y realiza diversas funciones de protección a nivel gastrointestinal y renal, etc.; la COX-2 no parece estar normalmente presente en las células, excepto en algunas zonas particulares, pero su síntesis parece ser inducida por el proceso inflamatorio.

30 La inhibición de las dos isoformas de COX (COX-1 y COX-2) a dosis terapéuticas puede causar efectos secundarios graves en el aparato digestivo, el sistema hematopoyético y los riñones, lo que significa que su uso en tratamientos a mediano/largo plazo no es aconsejable.

35 En los últimos años ha habido, por lo tanto, un movimiento hacia el uso de antiinflamatorios de nueva generación que, por ser inhibidores selectivos de la COX-2, muestran una reducción significativa en los efectos secundarios gastrointestinales típicos de la COX-1 que inhiben los NSAID (aunque todavía es recomendada que no deben ser administrados a los animales con trastornos gastrointestinales o sangrado). Los inhibidores selectivos de la COX-2 están siendo especialmente contraindicados para los animales con trastornos del hígado, del corazón o de la función renal o trastornos de coagulación.

40 Firocoxib es un miembro de la categoría de fármacos antiinflamatorios no esteroides (NSAID) que pertenecen al grupo coxib, que actúan por inhibición selectiva de la COX-2. Se ha demostrado que en el perro, dosis terapéuticas bajas de este medicamento no inhiben significativamente la COX-1, mientras que a dosis altas, el medicamento puede perder su selectividad.

45 Los opioides son un grupo de fármacos con actividad analgésica central, que se usan para tratar el dolor moderado a severo.

50 De conformidad con el estado de la técnica, el Tramadol puede definirse como un analgésico de acción central, que promueve su acción anti-nociceptiva a través de la interacción con los sitios del receptor localizados a lo largo de las rutas descendientes del dolor, y combina una actividad rápida con pocos y menos graves efectos secundarios que otros opioides, como la morfina.

55 El tramadol realiza su actividad farmacológica a través de un mecanismo de acción dual, documentado por numerosos estudios *in vitro* e *in vivo*, que ha llevado a los expertos internacionales en dolor a definirlo como un "opioide atípico". La acción sinérgica de Tramadol se basa en:

- 60 – una interacción selectiva para los receptores opioides centrales (especialmente μ) con una afinidad débil que no tiene importancia fisiológica hacia los otros receptores de opioides
- inhibición de la recaptación de noradrenalina a nivel sináptico y el aumento de las concentraciones de serotonina a nivel sináptico centro.

El Tramadol combina una acción analgésica efectiva, rápida con un perfil satisfactorio de tolerabilidad global.

Cuando se administra a dosis terapéuticas, el Tramadol no deprime la respiración, posee buena tolerabilidad cardiovascular, no actúa sobre el tracto gastrointestinal, y no induce tolerancia o dependencia.

5 El Tramadol por lo tanto, puede ser considerado un medicamento de primera elección para el tratamiento de estados dolorosos agudos y crónicos de diversos tipos y causas, de intensidad moderada o severa (por ejemplo, dolor ginecológico u ortopédico post-operatorio, etc.).

El perfil farmacocinético del Tramadol indica:

- 10
- muy buena absorción después de la administración oral, independientemente de la formulación usada
 - concentración plasmática máxima a las 2 horas
 - baja unión con las proteínas plasmáticas
 - semivida de eliminación de 1.5 a 7 horas.

15 La eliminación tiene lugar principalmente a través de la vía renal, y mínimamente a través de la vía fecal.

Descripción de la invención

20 Se ha encontrado ahora que la combinación de Tramadol y Firocoxib es altamente eficaz en el tratamiento del dolor y la inflamación en animales domésticos.

La presente invención se refiere por lo tanto a composiciones farmacéuticas veterinarias para el tratamiento del dolor y la inflamación, que contiene una combinación de:

- 25
- Tramadol, y
 - Firocoxib.

30 Más específicamente, la presente invención se refiere a composiciones a base de una combinación de Tramadol y Firocoxib para el tratamiento de la inflamación y el dolor en perros, gatos, caballos, aves enjauladas, roedores, lagomorfos, mustélidos, rumiantes y cerdos. Las composiciones de conformidad con la invención contendrán dosis variables de los ingredientes activos, en dependencia del animal para el que están destinados. En cualquier caso, las dosis de Firocoxib para cada especie animal serán más bajas que las que se usan habitualmente en los tratamientos combinados con Tramadol, porque van a ser potenciados por la presencia del Tramadol y se pueden determinar de vez en cuando, sobre la base de las dosis usadas en la rata, adaptadas adecuadamente de conformidad con las diferentes sensibilidades de los animales al tratamiento con NSAID anti-COX2, teniendo en cuenta que se necesitan dosis terapéuticas más altas de antiinflamatorios en las ratas que para otros mamíferos. En cualquier caso, estas dosis serán aún más bajas que las que se usan normalmente en el tratamiento con Firocoxib solo. En términos generales, las dosis de Firocoxib serán al menos 10 % inferiores, de preferencia 20 %, con mayor preferencia 30 % y aún con mayor preferencia al menos 40 a 50 % inferiores que las dosis usadas convencionalmente en tratamientos no combinados con Tramadol.

40

A título indicativo, en el caso de la administración a los perros, las composiciones de conformidad con la invención contendrán 2 a 8 mg/Kg de Tramadol y aprox. 0.5 a 4 mg/Kg de Firocoxib, preferentemente 1 a 4 mg/Kg, y con mayor preferencia 2 a 3 mg/Kg.

45

Actualmente, el uso clínico de las moléculas a las que se refiere la invención mediante la administración por separado permite un enfoque terapéutico diseñado para eliminar los síntomas de dolor (Tramadol) o para eliminar los síntomas de dolor y al mismo tiempo reducir la extensión del proceso inflamatorio (Firocoxib). Es muy importante tener en cuenta que las dos moléculas se caracterizan por una relación estrecha dosis-efecto, en vista de los posibles efectos secundarios que pueden surgir con un incremento de la dosis. Cabe destacar que aunque el Tramadol realiza su función analgésica sin ningún riesgo particular de efectos secundarios, incluso a la dosis completa, el uso de Firocoxib puede implicar un alto riesgo de efectos secundarios graves que afectan diversos órganos y sistemas que, en los peores casos, puede conducir a la muerte del animal. Por tanto, sería muy útil en la práctica veterinaria tener una preparación farmacéutica que permita que el objetivo terapéutico (analgésico + antiinflamatorio) se alcance en la medida de lo posible, minimizando al mismo tiempo el riesgo de aparición de efectos secundarios.

50

55

La investigación de laboratorio realizada por el solicitante en ratas ha demostrado claramente que, si bien la administración separada de las moléculas individuales de Tramadol y Firocoxib a diferentes dosis muestra una estrecha relación dosis-efecto, su administración combinada muestra una actividad terapéutica sorprendente, inesperada a dosis de Firocoxib por debajo del umbral de eficacia probado y reconocido como la dosis antiinflamatoria eficaz mínima. La combinación de conformidad con la invención produce, por lo tanto, un efecto clínico deseado, es decir, un efecto analgésico y sobre todo un efecto antiinflamatorio, comparable con el obtenido después de la administración de la dosis completa de Firocoxib, pero usando Firocoxib a dosis mucho más bajas,

60

con una reducción consiguiente muy significativa en el riesgo de aparición de efectos secundarios, incluyendo los graves, asociado con este, por lo tanto, altera favorablemente la relación riesgo/beneficio de la nueva preparación.

5 Además, la combinación de estas dos moléculas también muestra un efecto mayor que el que se deriva de la suma de los efectos obtenidos después de la administración separada de los componentes individuales de la combinación. Este efecto sinérgico significa que puede obtenerse una actividad antiinflamatoria y analgésica significativa a pesar de la reducción en la dosis habitual de NSAID, reduciendo así la aparición y el grado de los efectos secundarios conocidos de los NSAID (efectos gastrointestinales y renales, etc.).

10 En consecuencia, la combinación de Tramadol y Firocoxib de conformidad con la invención constituye una ayuda terapéutica inestimable que se puede usar en el tratamiento del dolor y los procesos inflamatorios de todos los tipos y niveles de gravedad, para trastornos agudos y crónicos, permitiendo que la dosis habitual de NSAID se reduzca mientras que se obtiene todavía la actividad antiinflamatoria completa, pero con una reducción significativa consecuente en la probabilidad de efectos secundarios de los NSAID.

15 La posibilidad de obtener un efecto antiinflamatorio significativo, mientras se reduce la dosis de este medicamento es de particular importancia en el caso de perros y gatos, que son muy sensibles a los efectos adversos de los NSAID. Una reducción de la dosis de Firocoxib aumenta adicionalmente la seguridad de la combinación de conformidad con la invención.

20 Además, como los trastornos que requieren tratamiento analgésico y antiinflamatorio frecuentemente son crónicos, el tratamiento a largo plazo con Firocoxib solo tiene el inconveniente de aumentar la probabilidad de efectos secundarios, lo que en la práctica limita su uso durante largos períodos. A la inversa, un medicamento derivado de la combinación de conformidad con la presente invención permitiría un tratamiento antiinflamatorio y analgésico más eficaz, más seguro, que también podría ser usado a largo plazo.

25 La combinación de conformidad con la presente invención puede usarse para:

La combinación de conformidad con la presente invención puede usarse para:

- tratamiento analgésico/antiinflamatorio de los trastornos de tejidos blandos (agudos y crónicos);
- 30 – tratamiento analgésico/antiinflamatorio de los trastornos del sistema musculoesquelético (agudos y crónicos);
- tratamiento analgésico/antiinflamatorio en la esfera peri-quirúrgica (pre-quirúrgica, quirúrgica y post-quirúrgica).

35 La combinación de conformidad con la presente invención se usará para tratar las afecciones inflamatorias dolorosas del sistema musculoesquelético, los tejidos blandos o duros, enfermedad articular, artritis, osteoartritis, artritis gotosa, miositis, tendinitis, secuelas de traumatismos, dolor de cualquier origen, incluyendo el dolor por cáncer, mastitis y cólico equino, en las mascotas, especialmente perros, gatos y caballos.

40 Las composiciones serán formuladas de forma adecuada para la administración oral. Los ejemplos de composiciones para administración oral son: comprimidos dispersables en agua, comprimidos gratos al paladar, bolos gratos al paladar, geles o pastas orales, gotas.

45 Breve descripción de la figura

La figura anexa muestra la actividad antiinflamatoria del Tramadol y Firocoxib solo o combinado. La intensidad del edema, medido con un pletismómetro, se muestra como la diferencia algebraica entre la pata inflamada y la pata normal (ml).

50 Pruebas farmacológicas

Se realizó un estudio para evaluar el efecto de la combinación de una dosis muy baja de Firocoxib, sin eficacia antiinflamatoria, y una dosis analgésica de Tramadol.

55 Un modelo de inflamación ampliamente usado y validado en la rata se utilizó para el estudio.

Protocolo experimental

Animales

60 Se usaron ratas Sprague-Dawley con un peso de 200-250 gramos. Los animales se alojaron en grupos de 4 por jaula, a la temperatura de $22\text{ °C} \pm 2\text{ °C}$, con un ciclo de luz-oscuridad de 12/12 horas y acceso ilimitado a comida y agua. Los animales se usaron después de aclimatarse una semana en la instalación de alojamiento. Cada grupo de ensayo consistió en 8 ratas.

65

Inducción de la inflamación

5 La inflamación fue inducida en una extremidad de la rata mediante la administración de una suspensión de adyuvante completo de Freund (CFA) que contiene 0.1 mg/0.1 ml de Mycobacterium tuberculosis inactivado (H37Ra, ATCC 25177), en aceite de parafina y monooleato de manida. El CFA se inyectó en la superficie plantar de la pata trasera izquierda de la rata. Este método induce la inflamación reproducible caracterizada por edema y dolor.

Medicamentos

10 Todos los medicamentos se administraron 3 días después que la inflamación se indujo con CFA. El Firocoxib se resuspendió en un portador que consiste en 0.5 % metocel, y se administró oralmente en el volumen de 1 ml a la dosis de 2.5 y 5 mg/Kg.

15 La dosis de 2.5 mg/Kg se combinó con Tramadol a la dosis de 4 mg/Kg. El Tramadol disuelto en solución salina se administró por la ruta intraperitoneal (i.p., 0.2 ml/100 gramos de peso) 30 minutos antes que el Firocoxib. El edema inflamatorio se evaluó 1 hora después del Tramadol, correspondiente a 90 minutos después del Firocoxib. Este periodo se seleccionó sobre la base de estudios anteriores que demostraron que el efecto analgésico del Tramadol y el efecto antiinflamatorio de Firocoxib fueron mayores a la dosis completa. Los animales control se trataron *per os* con el portador, e i.p. con el mismo volumen de solución salina.

20 Evaluación del efecto antiinflamatorio

25 La intensidad del edema se midió el día 3 después de la administración intraplantar de CFA, 90 minutos después de Firocoxib, correspondiente a 1 hora después de la administración i.p. de Tramadol. Elegimos para evaluar el edema 3 días después de que fuera inducido, debido a que es más grande en este momento. La hinchazón de la pata (edema) se evaluó midiendo el volumen de ambas patas traseras usando un instrumento específico, el pletismómetro (pletismómetro 7150, Basile, Comerio, Italia). Los resultados se expresan como la diferencia algebraica entre el volumen en ml de la pata inflamada (inyectado con CFA) y la pata no inflamada normal: cuanto mayor sea la diferencia, mayor es el edema presente.

30 Análisis Estadístico

Los valores son la media ± desviación estándar de 8/10 ratas.

35 La importancia de la actividad anti-inflamatoria se evaluó con la prueba de Análisis de Varianza (ANOVA), seguido por la prueba de comparación múltiple de Bonferroni. La prueba ANOVA es la prueba estadística más adecuada cuando están presentes más de 2 grupos de tratamiento. Es una prueba restrictiva porque tiene en cuenta la variabilidad de todos los grupos del ensayo.

40 Resultados

La tabla y la figura muestran la intensidad del edema inflamatorio después del tratamiento con Tramadol (4 mg/Kg) solo, Firocoxib solo a la dosis de 5.0 y 2.5 mg/Kg, y la combinación de Tramadol 4 mg/kg + Firocoxib 2.5 mg/Kg.

45 **Tabla**

Tratamiento 90 min. después de Firocoxib p.o. y 60 min. después de Tramadol	Δ ml (pata inflamada/pata normal)
Solución salina	0.84± 0.06
Tramadol 4 mg/Kg	0.80 ± 0.06
Firocoxib 5 mg/Kg	0.42 ± 0.08*
Firocoxib 2.5 mg/Kg	0.83± 0.05
Firocoxib 2.5 mg/Kg +Tramadol 4 mg/Kg	0.50 ± 0.06*#
Media ± SD (6-8 animales) * = p<0.01 vs solución salina # = p<0.01 vs Firocoxib 2.5 mg/Kg prueba t de ANOVA + Bonferroni para múltiples comparaciones	

65 Como era de esperar para un analgésico de acción central, el Tramadol (4 mg/Kg) no tuvo un efecto anti-inflamatorio. Firocoxib a la dosis de 5.0 mg/Kg indujo un cierto efecto antiinflamatorio (aprox. 50 % de inhibición del edema), pero cuando la dosis se redujo a la mitad a 2.5 mg/Kg, perdió completamente su efecto antiinflamatorio.

Sorprendentemente, cuando se administró la dosis ineficaz de Firocoxib (2.5 mg/Kg) junto con Tramadol (4 mg/Kg), reapareció el efecto antiinflamatorio, demostrado por el hecho de que el edema se redujo significativamente. El grado del efecto antiinflamatorio observado con la combinación de 4 mg/Kg de Tramadol +2.5 mg/Kg de Firocoxib es comparable con el efecto inducido por la dosis superior de Firocoxib (5.0 mg/Kg).

5 Este estudio muestra claramente que una dosis de Firocoxib que es ineficaz (ya que es baja) adquiere una actividad antiinflamatoria inesperada y significativa cuando se administra con una dosis analgésica de Tramadol. En consecuencia, la combinación a la que se refiere la presente invención produce actividad antiinflamatoria completa con dosis muy bajas de Firocoxib, con una reducción significativa en los efectos adversos en el hígado, el corazón,
10 el riñón y las funciones gastrointestinales y trastornos de la coagulación.

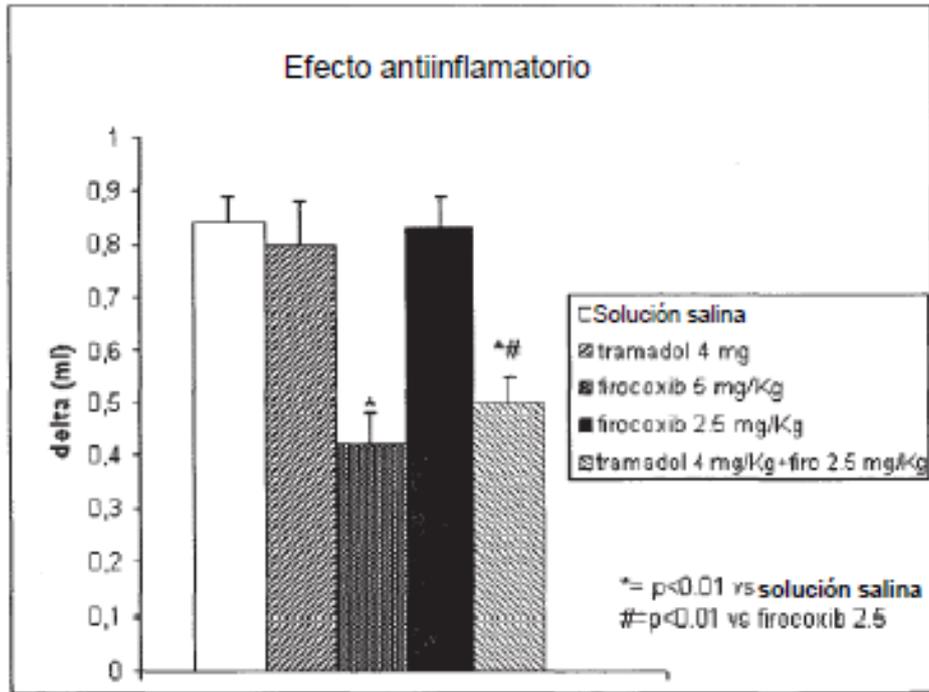
Las composiciones de conformidad con la invención pueden formularse en una forma adecuada para la administración oral a los animales, y se preparan de acuerdo con métodos convencionales bien conocidos en la tecnología farmacéutica, tales como los descritos en "Remington's Pharmaceutical Handbook", Mack Publishing Co.,
15 N.Y., USA, usando excipientes, diluyentes, agentes de relleno y agentes antiaglomerante aceptables para su uso final.

Los ejemplos de composiciones para administración oral son: comprimidos dispersables en agua, comprimidos
20 gratos al paladar, bolos gratos al paladar, geles o pastas orales, gotas.

REIVINDICACIONES

- 5
1. Composiciones farmacéuticas veterinarias para la administración oral para el tratamiento del dolor y la inflamación, que contiene una combinación de:
- a) Tramadol, y
 - b) Firocoxib.
- 10
2. Uso de combinación de Tramadol y Firocoxib para la preparación de un medicamento para uso veterinario para el tratamiento del dolor y la inflamación en animales.
3. Uso como el reivindicado en la reivindicación 2, en el que los animales son animales domésticos, pájaros enjaulados, roedores, lagomorfos, mustélidos, rumiantes y cerdos.
- 15
4. Uso como el reivindicado en la reivindicación 3, en el que los animales domésticos son perros, gatos y caballos.

FIGURA



Media \pm SD de 8-10 ratas

* = $p < 0.01$ vs solución salina

= $p < 0.01$ vs NSAIDs

Prueba t ANOVA + Bonferroni para múltiples comparaciones